

グラフ

脳 の M R I 画 像

—この画像をどう読むか？—その13

奥 田 聡*

症 例：26歳，男性

既往歴：気管支喘息，アレルギー性鼻炎，かかりつけ医で面皰（ニキビ）の治療中。

生活歴：喫煙 10～20本／日，アルコール 機会飲酒。

家族歴：母親がてんかんで他院にて治療中。

現病歴：16歳頃からてんかん発作あり。他院にてバルプロ酸を処方されていたが，1年に1回程度，全身痙攣発作があった。脳波では100～120 μ Vの徐波および2 Hzの spike & wave を両側前頭葉に認めた。発作間欠期には神経学的異常なし。19歳時より抗てんかん薬をカルバマゼピンに変更してからは発作がおこらなくなった。

26歳時に当院で撮像した頭部 MRI 画像（図1）および頭部 CT（図2）を示す。

これらの画像からどのような疾患を考えるべきか？

—Key words—

FLAIR 画像での高信号域，CT 画像での石灰化

*Satoshi Okuda：国立病院機構 名古屋医療センター 神経内科

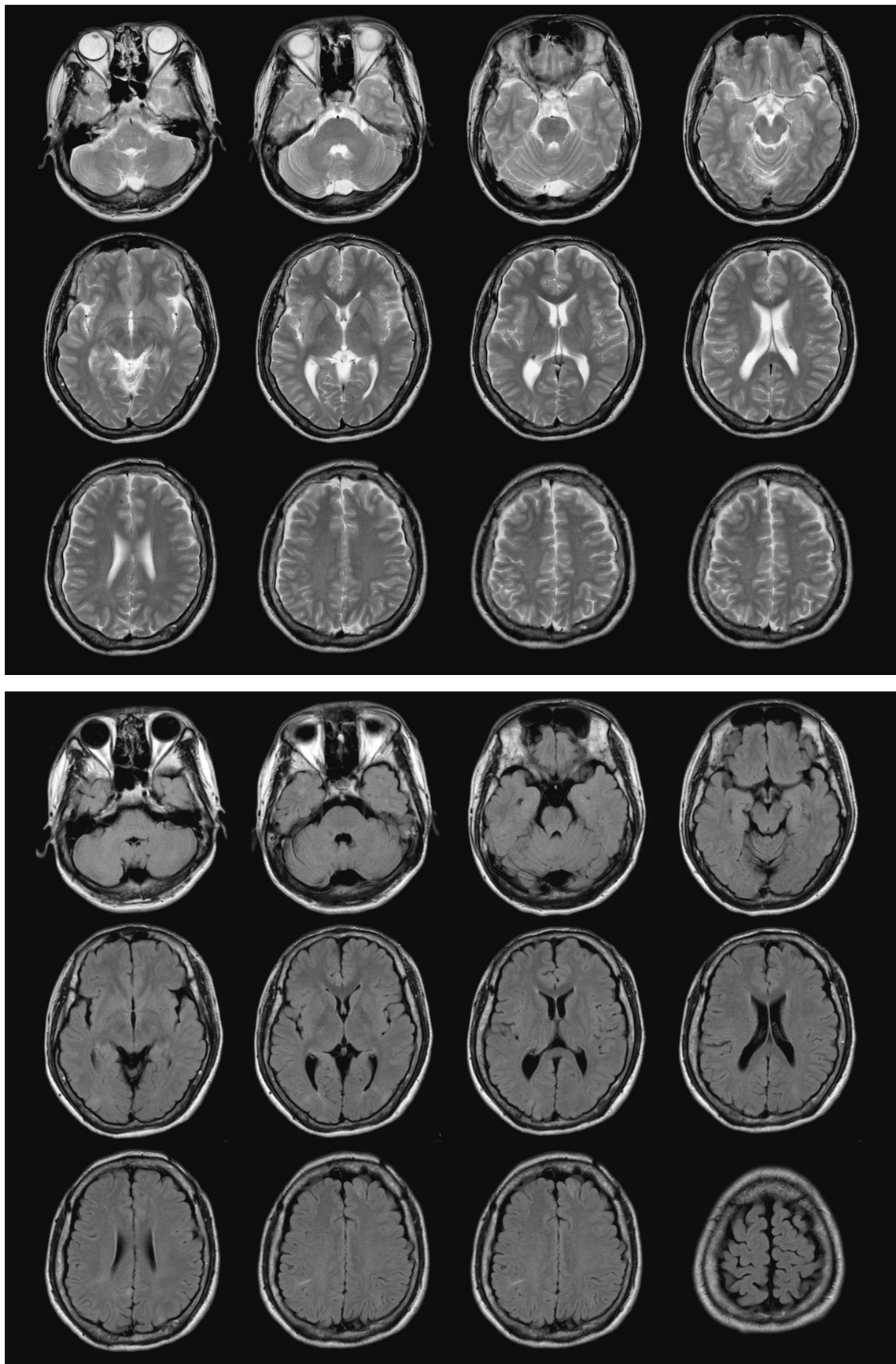


図1 頭部MRI (上段 T2強調画像, 下段 FLAIR画像)

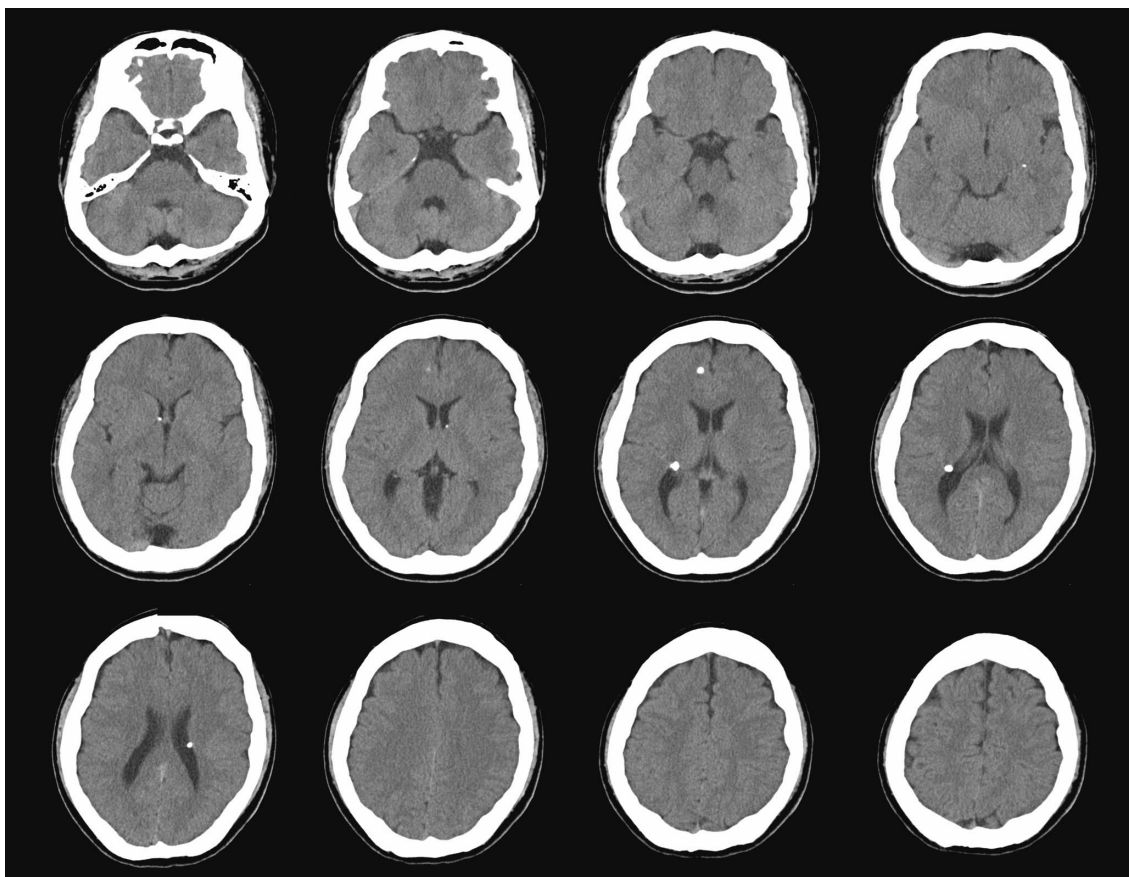


図2 頭部 CT 画像

解説

頭部 MRI には目立った異常はみられず，特に T2 強調画像（図 1 上段）では異常の指摘は困難である．しかし，FLAIR 画像（図 1 下段）を詳細に観察すると大脳皮質および皮質下に淡く小さな高信号域が散在していることがわかる（図 3 に再掲）．

さらに特徴的な異常は頭部 CT で認められ（図 2），大脳皮質および脳室壁に高吸収域の散在を認める．この CT 上の高吸収域と MRI 上の高信号域は全く異なる部位にある．

また，本患者には顔面にニキビ様の皮疹があり（図 4），かかりつけの皮膚科で治療中である．

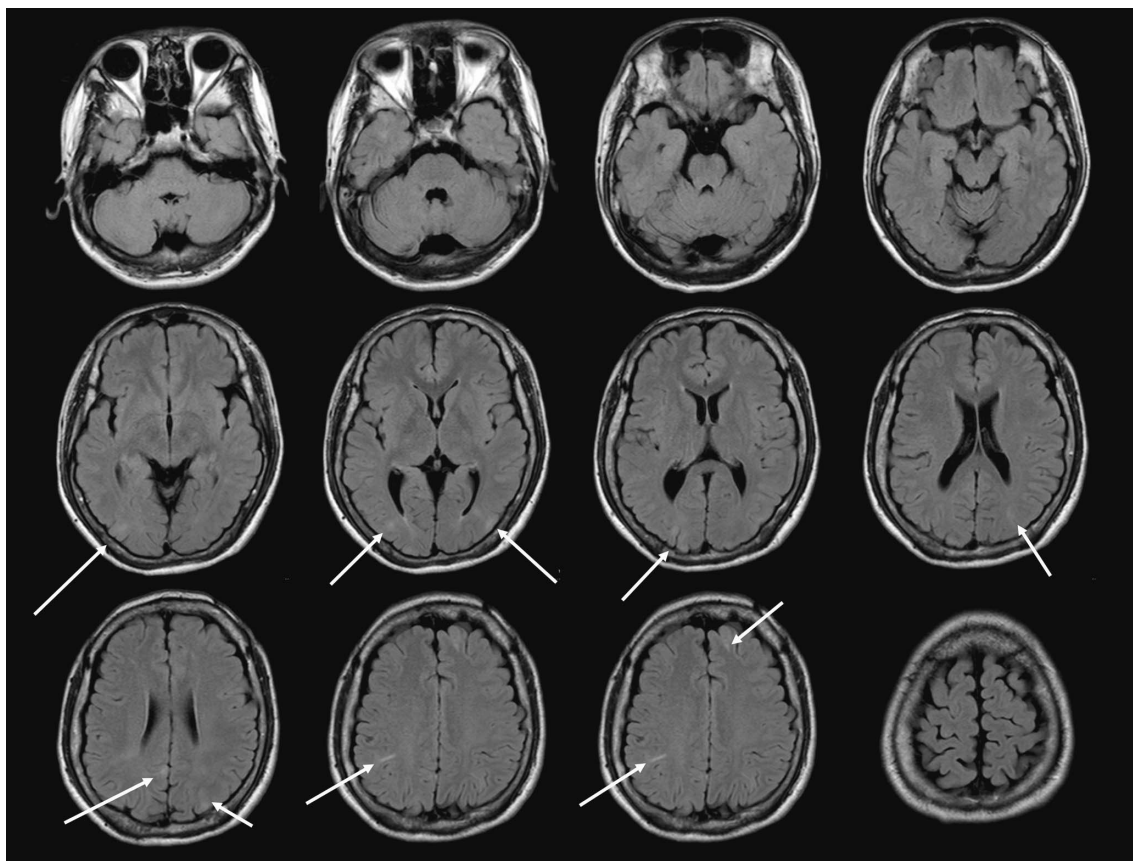


図3 頭部 MRI FLAIR 画像 (再掲, 病変を矢印で示す)



図4 本患者に見られた顔面のニキビ様の皮疹

本患者は家族歴のあるてんかんを有し, 年齢にそぐわない顔面のニキビ様皮疹, 検査上, 特徴ある頭部 CT の石灰化, さらには頭部 MRI の皮質, 皮質下病変などから結節性硬化症が疑われる.

結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis, あるいは Tuberous Sclerosis complex, TSC) は稀な疾患で, 多臓器に及ぶ遺伝子疾患であり, 第9染色体上の TSC1 あるいは第16染色体上の TSC2 の欠損または変異によって生じる. TSC1 はヘマルチン, TSC2 はチュベリンというタンパクを産生するが, これらのタンパクは mTOR と呼ばれるキナーゼの活性を阻害することで組織の成長を抑制する仕組みの一つとして働くと考えられている. 本疾患はおおよそ出産6,000人~10,000人に1人の割合で発生するとされ, 家族例では常染色体遺伝形式をとるが, 結節性硬化症を遺伝した子供は親と同じ症状を呈するとは限らず, より軽症のことも重症のこともありうる. また, 偶発的変異による孤発例も多い.

mTOR のコントロールが失われるため, 組織の成長の制御に障害が生じ, 組織障害や腫瘍が発生する. 腫瘍は脳および腎, 心, 眼, 肺, 皮膚などに生じやすく, 代表的なものとしては脳の上皮下巨細胞性星細胞腫 (SEGA), 腎血管筋脂肪腫, 胎生期から乳児期に出現する心臓横紋筋腫, 成人女性に生じる肺のリンパ脈管筋腫症 (lymphan-

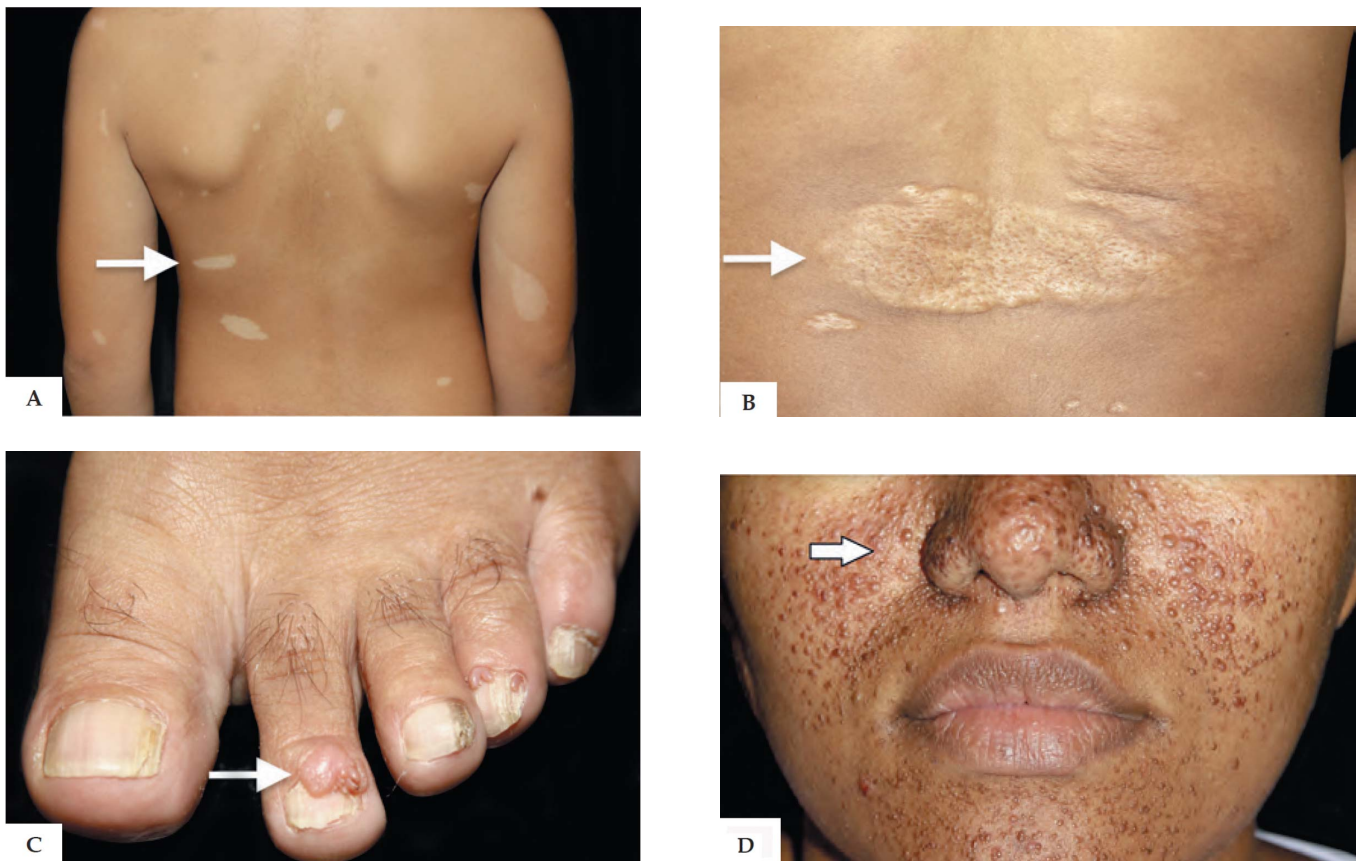


図5 A トネリコ斑, B シャグリーン・パッチ, C 爪周囲線維腫 (Koenen tumor), D 顔面血管線維腫
(写真は参考文献3より引用)

goleiomyomatosis : LAM), 顔面血管線維腫などがある。腫瘍の多くは良性であるが、まれに腎臓等に悪性腫瘍が生じることがある。腫瘍以外にはてんかん, 精神発達遅滞, 行動異常, 皮膚異常がよくみられ, 「神経皮膚症候群」の代表的疾患でもある。

結節性硬化症の脳病変としては上衣下結節 (subependymal nodule), 皮質結節 (cortical tuber), 大脳白質病変, 上衣下巨細胞星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma) がある。上衣下結節は側脳室壁に沿った上衣下組織の過誤腫で, 結節性硬化症の90~100%に見られる。多発する小結節で石灰化をきたすことが多いため, MRIよりCTで見つかりやすい。皮質結節は皮質の腫瘍性病変で, 上衣下結節と同じ細胞から成るが上衣下結節より大きくやはり結節性硬化症の90~100%に見られる。白質病変の頻度はそれより低く, 40~93%とされ, 上衣下巨細胞星細胞腫はさらに頻度が低く15~20%とされる。本例の頭部MRI, CTでは上衣下結節, 皮質結節大脳白質病変を認めている。

結節性硬化症は様々な皮膚の異常が生じうる。皮膚のどこにでも生じうる木の葉型をした白斑 (トネリコ斑), 前頭部に見られる前頭斑 (forehead plaque), シャグリン・パッチ (shagreen patch, 粒起革様皮) と呼ばれる厚手の革のようなザラザラした皮膚などともに, 本患者でも見られた顔面血管線維腫 (facial angiofibroma) と呼ばれる赤みがあった斑点あるいは隆起が鼻から両頬に広がって認められることがある。本例のように面皰に類似することも多いが, 組織学的には血管および線維組織からなる。その他, 爪周囲または爪下線維腫と呼ばれる小さな腫瘍が手指や足指の爪の周囲および爪の下に見られることがある (図5)。

本例は皮膚科で顔面皮疹の生検が行われ, 血管線維腫が証明された。また, 皮膚科での診察で, 腰部にシャグリンパッチが認められ, TSCの臨床診断基準の大症状を2つ以上満たすことから (顔面血管線維腫, シャグリンパッチ, 脳室上衣下結節, 大脳皮質結節, 大脳白質病変), definite TSCと診断された (表1 TSCの臨床診断基準)。

表1 (文献5より抜粋)

● TSC の臨床的診断基準

A. 大症状	B. 小症状
1. 脱色素斑 (長径 5 mm 以上の白斑 3 つ以上) 2. 顔面血管線維腫 (3 つ以上) または前額線維性局面 3. 爪線維腫 (2 つ以上) 4. ジャグリンパッチ (粒起革様皮) 5. 多発性網膜過誤腫 6. 皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線* ¹ 7. 上衣下結節 8. 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 9. 心横紋筋腫 10. リンパ管脈平滑筋腫症 (LAM)* ² 11. 血管筋脂肪腫 (AML) (2 つ以上)* ²	1. 金平糖様白斑 2. 歯エナメル小窩 (3 つ以上) 3. 口腔内線維腫 (2 つ以上) 4. 網膜無色素斑 5. 多発性腎嚢胞 6. 腎以外の過誤腫

*1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。

*2 肺 LAM と腎 AML の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

〈診断のカテゴリー〉

Definite : 臨床的診断基準のうち大症状 2 つ, または大症状 1 つと 2 つ以上の小症状のいずれかを満たす

Probable : 大症状 1 つ, または小症状 2 つ以上のいずれかが認められる

小症状 1 つだけの場合は, 遺伝学的診断基準を満たすこと。

結節性硬化症は本例のような比較的軽症例から小児の難治性てんかんや知的障害をきたす重症例, あるいは自閉症を呈する例など幅広い臨床型が存在し, また, 個々の患者においても病変は多臓器に渡る可能性がある。現在は結節性硬化症に伴う腎細胞癌, 神経内分泌腫瘍, 手術不能な乳癌, 腎血管筋脂肪腫, 上衣下巨細胞星細胞腫などに適応を有する mTOR 阻害剤エベロリムス (アフィニトール[®]), 結節性硬化症の皮膚病変に適応のあるシロリムスゲル (ラパリムスゲル 0.2%[®]) が使用可能である。また, 結節性硬化症にリンパ管脈平滑筋腫症 (LAM) を併発した場合には LAM に対する薬剤としてシロリムス (ラパリムス錠[®]) が使用される。

こうした治療可能な疾患を見逃さないためにも本疾患に対する認識を持ち, 診療科を超えた連携が必要であり, 様々な地域で結節性硬化症に関する診療連携が進められている。

謝 辞

(本例の生検をしていただいた名古屋医療センター皮膚科 清水 真医長に深謝する。なお, 本稿執筆にあたり, 患者さんから顔面の画像掲載の許可をいただいています。)

文 献

- 1) Tuberous Sclerosis Fact Sheet : National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NIH Publication No. 07-1846. (2018年7月6日閲覧)
<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Tuberous-Sclerosis-Fact-Sheet/>
- 2) Portocarrero LKL, et al. : Tuberous sclerosis complex review based on new diagnostic criteria et al. An Bras Dermatol. 2018 ; 93 (3) : 323-331.
- 3) 石橋直也, 他 : 画像診断シリーズ188 結節性硬化症. 日大医誌. 2012 ; 71 (3) : 165-168.
- 4) 難病情報センター 結節性硬化症 (指定難病158)
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4385> (2018年7月6日閲覧)
- 5) Northrup H, Krueger DA, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group ; Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update : Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013 ; 49 : 243-254